

2016 年度博士論文要旨

がん細胞特異的傷害法におけるがん細胞特異的な E2F 活性の有用性の検討

関西学院大学大学院理工学研究科
生命科学専攻 大谷研究室 倉吉 健太

外科的治療適応外の進行がんに対する抗がん療法として、抗がん剤が主に利用されている。抗がん剤は増殖中の細胞を優先的に傷害する為、がん細胞だけでなく正常な増殖細胞も傷害し、副作用が生じる問題がある。この副作用があるため、がん細胞を死滅させるレベルでがん治療を行えず、多くの場合、抗がん剤ではがんを根治できない。そこで、がん細胞をより特異的に傷害する方法の開発が試みられている。

その 1 例として、がん細胞で特異的に転写活性を示すプロモーターで自殺遺伝子を発現制御する自殺遺伝子療法が注目されている。このアプローチで副作用を抑えつつ、高い治療効果を得るためには、がん細胞で特異的な活性に注目し、それによりがん細胞で特異的に高い活性を示すプロモーターを用いることが重要である。先行研究より、がん抑制遺伝子 *ARF*、*TAp73* を発現誘導する E2F 活性は正常細胞には存在せず、がん細胞に特異的に存在する可能性が示唆されている。そこで本研究では、がん細胞特異的な E2F の転写活性はがん細胞特異的傷害法に有用な活性であるのかを検討した。また、がん細胞特異的な E2F 活性を増強することで、その活性を活用したアプローチを改善できるのかも検討した。

まずは、がん細胞特異的な傷害法におけるがん細胞特異的な E2F 活性の有用性を検討した。その結果、がん細胞特異的な E2F により活性化される *ARF* プロモーターは、既存のがん細胞特異的なプロモーターである E2F1 プロモーターよりがん細胞で特異的に活性を示した。*ARF* プロモーターで自殺遺伝子を発現制御すると、E2F1 プロモーターの場合よりがん細胞を特異的に傷害した。また、がん細胞で特異的に活性を示さない *ARF* コアプロモーターに *TAp73* プロモーター由来の E2F 反応性エレメントを連結した人工プロモーターは、がん細胞特異的なプロモーターである *ARF*、E2F1、hTERT プロモーターよりがん細胞で特異的に活性を示した。さらに、その人工プロモーターで自殺遺伝子を発現制御すると、がん細胞を特異的に傷害した。これらのことから、がん細胞特異的な E2F の転写活性はがん細胞特異的傷害法に有用な活性であることが示唆された。そこで、がん細胞特異的な E2F 活性を増強し、その活性を活用したがん細胞特異的傷害法の改善策を探索した。その結果、PI3K 経路はがん細胞特異的な E2F 活性に影響を及ぼさなかった。一方、CDK インヒビターである p21^{Cip1} を過剰発現は、がん細胞特異的な E2F 活性を増強し、*ARF* プロモーターの傷害法を改善した。また、p21^{Cip1} を過剰発現することで、がん細胞特異的な E2F 活性の増強を介してがん細胞を特異的にアポトーシスに誘導することも明らかとなった。

以上のことから、がん細胞特異的な E2F 活性はがん細胞特異的傷害法に有用な活性であることが強く示唆された。